Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 22/06/2020
Data de Aprovação: 24/06/2020

ARTIGO DE REVISÃO

Transmissão vertical da COVID-19: uma revisão integrativa

Vertical transmission of COVID-19: an integrative review

Virginia Resende Silva Weffort[1], Barbara Rocha Rodrigues[1], Eduardo Oliveira Prado[1], Natalia Vieira Inácio Calapodopulos[1], Kellen Cristina Barbosa Kamimura Silva[1], Valeria Cardoso Alves Cunali[1]

Palavras-chave:
Transmissão Vertical de Doença Infecciosa
Neonatologia
Infecções por Coronavírus
Betacoronavirus.

Resumo

Introdução: A atual pandemia da COVID-19 suscita a necessidade de conhecimento sobre o impacto do novo coronavírus sobre a saúde da humanidade de maneira global. Até o momento, poucas evidências foram relatadas sobre a possibilidade de transmissão vertical da doença. **Objetivo:** Apresentar evidências científicas, com base em revisão integrativa da literatura, sobre a possibilidade de transmissão vertical da COVID-19. **Métodos:** O levantamento bibliográfico foi realizado através das bases bibliográficas MEDLINE, na interface *U.S. National Library of Medicine and the National Institute Health* (PubMed); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane. Os descritores foram selecionados utilizando-se *Medical Heading Terms* (MeSH): "transmissão vertical", "neonatologia", "COVID-19", "SARS-CoV-2". A busca limitou-se aos artigos em inglês, espanhol e português, com data de publicação dos últimos 10 anos (2010 a 2020). Selecionou-se 14 estudos dentre relato de caso, revisão de literatura, editorial e série de casos. **Conclusão:** Alguns estudos demonstram a existência de transmissão vertical da COVID-19, enquanto outros consideram que os dados apresentados não sustentam tal afirmativa. Portanto, mais estudos são necessários para uma adequada comprovação.

Keywords:
Infectious Disease Transmission
Vertical
Neonatology
Coronavirus Infections
Betacoronavirus.

Abstract

Introduction: The current pandemic of COVID-19 raises the need for knowledge about the impact of the new coronavirus on the health of humanity globally. To date, little evidence has been reported on the possibility of vertical transmission of the disease. **Objective:** To present scientific evidence, based on an integrative literature review, on the possibility of vertical transmission of COVID-19. **Methods:** The bibliographic survey was carried out through the MEDLINE bibliographic bases, in the U.S. National Library of Medicine and the National Institute Health (PubMed) interface; Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Cochrane. The descriptors were selected using Medical Heading Terms (MeSH): "vertical transmission", "neonatology", "COVID-19", "SARS-CoV-2". The search was limited to articles in English, Spanish and Portuguese, with publication date of the last 10 years (2010 to 2020). 14 studies were selected from case report, literature review, editorial and case series. **Conclusion:** Some studies demonstrate the existence of vertical transmission of COVID-19, while others consider that the data presented do not support this statement. Therefore, further studies are needed for adequate proof.

[1] Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Departamento de Pediatria - Uberaba - MG - Brasil

Endereço para correspondência:
Virginia Resende Silva Weffort.
Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Rua Frei Paulino, 30 - Nossa Sra. da Abadia, Uberaba - MG, 38025-180. E-mail: virginiaweffort@gmail.com

INTRODUÇÃO

No final de 2019, foi identificado na província de Wuhan, na China, um novo coronavírus, nomeado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como COVID-19/SARS-CoV-2[1]. O SARS-CoV-2 faz parte de uma grande família de RNA vírus, que causa doenças que variam desde um resfriado comum a condições mais graves e potencialmente fatais, com intenso comprometimento pulmonar[2].

A infecção por SARS-CoV-2 é transmitida principalmente por gotículas, entretanto, conhecendo a fisiopatologia viral, é importante questionar outras formas de transmissão, sobretudo a transplacentária[3]. O coronavírus infecta células humanas por ligações de proteínas das espículas virais a receptores celulares, como as moléculas da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), ambas com atividade de protease e amplamente expressas em diversos tecidos e órgãos humanos, dentre eles o útero e a placenta[4,5,6].

Chen et al.[7], avaliaram por RT-PCR, a presença do SARS-CoV-2 em amostras obtidas do líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, esfregaço da garganta neonatal e leite materno de seis pacientes com objetivo de analisar os possíveis potenciais de transmissão vertical da COVID-19. Os autores não encontraram evidência de transmissão vertical no final da gravidez[7]. Dados semelhantes foram mostrados por Zhu et al.[8] que não encontraram evidências de transmissão congênita de SARS-CoV-2.

Por outro lado, Zeng et al.[9] mostraram a presença de IgM e IgG no soro de crianças nascidas de mães com pneumonia por COVID-19. Entretanto, Procianoy et al.[10] consideram que esses achados não são suficientes para confirmar a transmissão congênita da infecção.

Diante destes achados propôs-se a realização de uma revisão integrativa da literatura acerca da análise das evidências sobre a transmissão vertical da COVID-19.

REVISÃO DA LITERATURA

Para o levantamento bibliográfico, foram realizadas buscas de dados nas bases bibliográficas MEDLINE, na interface *U.S. National Library of Medicine and the National Institute Health* (PubMed); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane.

Para compor a estratégia de busca, os descritores foram selecionados utilizando-se *Medical Subject Heading Terms* (MeSH). Os termos foram utilizados na busca na base de dados MEDLINE e posteriormente adaptados e traduzidos para espanhol e português, para a busca em outras bases de dados. Foram utilizados os seguintes descritores "transmissão vertical", "neonatologia", "COVID-19" e "SARS-CoV-2".

Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram artigos publicados em inglês, português e espanhol, com temática referente à revisão do período gestacional e neonatal e com população referente aos filhos de mães com COVID-19. Os critérios de exclusão referem-se a estudos com animais, estudos com seres humanos que não contemple a faixa etária e que não tenha associação com COVID-19. Foram considerados os últimos 10 anos (2010 a 2020) como limite temporal para a busca bibliográfica.

No intuito de eliminar a duplicidade de artigos, os documentos foram ordenados por títulos e autores, sendo excluídos os que apareceram mais de uma vez (PubMed e MEDLINE, PubMed e LILACS eram as mesmas referências). Para a seleção dos estudos, foi realizada uma revisão dos títulos e resumos. Após a primeira revisão foram selecionados 30 artigos da base de dados da PubMed e nenhum da Cochrane. Posteriormente, foi realizada nova avaliação dos textos na íntegra, resultando na exclusão de 16 artigos e seleção de 14 artigos da PubMed.

DISCUSSÃO

Um dos primeiros estudos, realizado por Dong et al.[11] sugeriram para o comportamento do vírus uma possibilidade de transmissão vertical. O estudo avaliou um recém-nascido, nascido de parto cesárea, filho de mãe com COVID-19, que apresentou níveis elevados de IgM, IgG e citocinas inflamatórias horas após o parto. Os níveis elevados de IgM no RN sugerem fortemente a possibilidade de transmissão vertical, já que a mesma não ultrapassa a placenta. O resultado dos RT-PCR de *swab* nasofaríngeo foram repetidamente negativos e o recém-nascido se manteve assintomático[11].

Penfield et al.[12] avaliaram amostras placentárias e membranas amnióticas de gestantes com diagnóstico de COVID-19 consideradas graves no período periparto. Foram realizados *swabs* placentários e de membranas amnióticas de 11 pacientes, sendo encontrado RNA de SARS-CoV-2 em amostras de 3 pacientes, com recém-nascidos com testes RT-PCR negativos e assintomáticos do 1º ao 5º dia de vida. Mesmo sem sinais clínicos que evidenciam a transmissão vertical, como a contaminação do recém-nascido, os achados de RNA viral nas amostras de placentas e membranas sugerem exposição vertical[12].

Tais evidências fomentam estudos para investigar a via de transmissão do vírus, transplacentária ou durante o período intraparto, uma vez que foram isoladas partículas virais de SARS-CoV-2, em amostras de vias aéreas superiores e ânus de recém-nascidos, filhos de mães sintomáticas positivas para COVID-19, de forma precoce, no segundo e no quarto dia de vida. Estes achados suscitam uma gama de questionamentos, dado que o teste colhido por técnica de *swab* anal e nasofaríngeo ocorreu após a exposição do recém-nascido a fluidos maternos durante o período intraparto, com outras possibilidades de contágio além da via transplacentária[9].

Diante da dificuldade de caracterizar a transmissão vertical de SARS-CoV-2, uma vez que alguns autores relataram apenas a presença de anticorpos IgM específicos[11], enquanto outros detectaram partículas virais, porém, não esclareceram sua origem[9,12], foi proposta uma sistematização do diagnóstico de transmissão neonatal. O sistema de Shah et al.[13] propõe cinco categorias: transmissão confirmada, provável, possível, improvável e não infectado, sendo a primeira e última categoria consideradas absolutas e confirmatórias. Para se enquadrar em uma categoria, o sistema de classificação leva em consideração os sintomas e os resultados dos testes maternos, o estado clínico do recém-nascido ao nascimento e os resultados dos testes neonatais[13].

Com base nesta classificação, Vivantini et al.[3] realizaram um estudo que comprovou a transmissão transplacentária de SARS-CoV-2. O trabalho descreve uma gestante comprovadamente infectada e sintomática, que foi submetida à cesariana com membranas amnióticas íntegras. Foram coletadas amostras do líquido amniótico, sangue e de lavado broncoalveolar do recém-nascido, além disso, foram coletadas amostras por *swab* orofaríngeo e retais após limpeza, na primeira hora de vida. A placenta ainda foi avaliada para presença viral. Todas as amostras foram positivas para SARVS-CoV-2.

De acordo com o Sistema de Classificação para Infecções Materna-Fetal-Neonatal SARS-CoV-2, uma infecção congênita neonatal é considerada comprovada quando partículas virais são detectadas no líquido amniótico antes da ruptura ou no sangue do recém-nascido no início da vida, sendo este caso enquadrado como transmissão vertical[3]. Não somente a transmissão transplacentária ficou evidente, mas o estudo ainda descreve sintomas inespecíficos do recém-nascido, durante o segundo dia de vida, como irritabilidade, hipertonia axial e opistótono, com ressonância magnética posterior demonstrando gliose bilateral da matéria periventricular e subcortical branca profunda. Estas imagens são semelhantes às encontradas em pacientes adultos que apresentam inflamação vascular por SARS-CoV-2[3,14].

Em revisão da literatura, Rasmussen et al.[15] não evidenciaram transmissão em útero, enquanto Yu et al.[16] e Procianoy et al.[10] consideraram importante haver maiores evidências para avaliar a transmissão vertical. Peng et al.[17] acompanharam um recém-nascido prematuro com exames negativos, filho de mãe com COVID-19 e Liu et al.[18] acompanharam 19 recém-nascidos, filhos de mães positivas para COVID-19, todos com resultados negativos. No Quadro 1 consta a síntese dos artigos selecionados para esta revisão.

CONCLUSÃO

A atual pandemia da COVID-19 suscita a necessidade de conhecimento sobre o impacto do SARS-CoV-2 sobre a saúde da humanidade de maneira global, a curto, médio e longo prazo. Até o momento, poucas evidências foram relatadas sobre a possibilidade de transmissão vertical da doença.

Alguns estudos têm demonstrado que a transmissão vertical é possível e seus critérios de classificação são claramente propostos. Outros mostram que o potencial de transmissão vertical intrauterino da COVID-19 no primeiro e no segundo trimestres ainda é desconhecido. Foram sugeridas repercussões fetais e neonatais quando a doença foi adquirida no terceiro trimestre de gestação. Alguns autores encontraram amostras negativas, por técnicas de RT-PCR em diferentes materiais coletados de recém-nascidos, filhos de mães com COVID-19 confirmada. Ao passo que existe evidência de sorologia (IgM e IgG) positiva em sangue de recém-nascido filho de mãe com COVID-19 confirmada.

Nesse sentido, estudos de alta qualidade são primordialmente necessários para evidenciar claramente a possibilidade de transmissão vertical da COVID-19 e os riscos de repercussões da infecção grave em mulheres grávidas e seus conceptos. Assim, alguns estudos reforçam a importância do acompanhamento dos recém-nascidos, filhos de mães que tiveram COVID-19 confirmada, independentemente do período gestacional, da intensidade das manifestações clínicas ou mesmo se assintomáticas, visto que estes podem apresentar um desconhecido arsenal de comprometimentos futuros, secundários à infecção propriamente ou como consequência das reações inflamatórias maternas observadas durante a infecção pelo SARS-CoV-2.

Quadro 1. Síntese dos artigos selecionados para revisão: transmissão vertical COVID-19.

Referência	Título	Tipo de estudo	Principais Resultados
1. Chen H, et al.[7] Lancet; 395(10226): 809-815, 2020 03 07.	Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records	Retrospectivo	6 recém-nascidos filhos de mães com COVID-19 tiveram amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, esfregaço da garganta neonatal e leite materno avaliados para SARS-CoV-2, e todas as amostras foram negativas para o vírus.
2. Dong L, et al.[11] JAMA. 2020; 323 (18): 1846-1848	Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from a infected mother to her newborn	Relato de caso	Presença de IgM em sangue do recém-nascido, com swabs negativos, sugerindo uma possível contaminação transplacentária.
3. Duran P et al.[19] Rev Panam Salud Publica. 2020 Apr 27;44	COVID-19 and Newborn Health: Systematic Review	Revisão	Dada a escassez de estudos, neste momento a transmissão vertical não pode ser confirmada ou excluída.
4. Liu et al.[18] Front Med; 14(2): 193-198, 2020 Apr.	Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19	Série de casos	19 neonatos incluídos na pesquisa. Nesta, 10 mães foram confirmadas com COVID-19 por RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo no swab da garganta e 9 mães foram diagnosticadas clinicamente com COVID-19. O RT-PCR da SARS-CoV-2 no swab da garganta, na urina e nas fezes de todos os neonatos foi negativo. O RT-PCR de SARS-CoV-2 no leite materno e no líquido amniótico também foi negativo.
5. Muhidin S et al.[20] Arch Acad Emerg Med. 2020 Apr 15;8(1):e49	Analysis of Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers With 2019-nCoV; A Systematic Review.		Gestantes no final da gestação apresentaram manifestações clínicas semelhantes às não gestantes. Parece que o risco de sofrimento fetal, parto prematuro e ruptura prematura de membranas aumenta com o início da COVID-19 no terceiro trimestre da gravidez. Também não há evidências de transmissão intrauterina e transplacentária de COVID-19 para o feto no terceiro trimestre de gravidez.
6. Penfield C, et al.[12] Am J Obstet Gynecology MFM, 2020	Detection of SARS-COV-2 in Placental and Fetal Membrane Samples	Estudo de coorte	A presença de RNA viral em 3 de 11 placentas/ membranas avaliadas, sugeriram a possibilidade de exposição viral.
7. Peng, Z., et al.[17] J Infect Public Health; 13(5): 818-820, 2020 May.	Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report	Relato de caso	Recém-nascido pré-termo do sexo feminino nasceu de uma mãe com COVID-19 confirmada. Apresentou dificuldade respiratória leve, com necessidade de pressão positiva contínua nas vias aéreas por curto período. Exames todos (testes nucleicos de SARS-CoV-2 da garganta e do cotonete anal, soro, líquido de lavagem broncoalveolar e urina) negativos.
8. Procianoy RS, et al.[10] J. pediatr. (Rio J.) ; 96(3)May-June 2020	Neonatal COVID-19: little evidence and the need for more information.	Editorial	Poucas evidências e necessidade de mais informações.
9. Rasmussen AS, et al.[15] Am J Obstet Gynecol Maio de 2020; 222 (5): 415-426	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know	Revisão	Nenhuma evidência de transmissão in útero foi observada na síndrome respiratória aguda grave ou na síndrome respiratória do Oriente Médio.
10. Vivantini A, et al.[3] Nature Research, 2020. Under Review.	Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection	Relato de caso	Demonstrou a transmissão transplacentária, segundo a classificação de Shah et al. (2020). Descreveu achados neurológicos neonatais compatíveis com COVID19.
11. Yang P, et al.[21] J Clin Virol . 2020 Jun;127:104356	Clinical Characteristics and Risk Assessment of Newborns Born to Mothers With COVID-19.	Série de casos	7 recém-nascidos filhos de mães infectadas com SARS-CoV-2. PCR negativo em todos casos.
12. Yu Y e Chen P.[16] Front Pediatr. 2020; 8: 287	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review.	Revisão	São necessárias mais evidências para avaliar se a transmissão vertical pode ser uma maneira possível de transmissão do coronavírus.

Continuação **Quadro 1.**

13. Zeng, L., et al.[9] JAMA. 2020.	Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China	Estudo de coorte	3 de 33 RNs apresentaram infecção por SARS-CoV-2 precocemente e oligossintomática. Entretanto, não determinou a origem da infecção.
14. Zhu, H, et al.[8] Transl Pediatric. 2020. 9. 51-60.	*Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia.*	Retrospectivo	Existe a possibilidade de efeitos adversos da infecção perinatal por COVID-19 em recém-nascidos, como trabalho de parto prematuro, angústia fetal, angústia respiratória, trombocitopenia por função hepática anormal e morte. Atualmente, a transmissão vertical de COVID-19 não é relatada.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO; 2019; [acesso em 2020 Mai 31]. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
2. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. J Med Virol. 2020 Jan;92(4):455-9.
3. Vivantini A, Valoup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffe C, Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat Res [Internet]. 2020 May 15; [Epub ahead of print]; Under Review. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-28884/v1
4. Valdes G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. Placenta. 2006 Fev/Mar;27(2-3):200-7.
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003 Nov;426(6965):450-4.
6. Hoffmann M, Klein-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cells entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020 Abr;181(2):271-80.e8.
7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-15.
8. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020 Fev;9(1):51-60.
9. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mother with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020 Mar;e200878.
10. Procianoy RS, Silveira RC, Manzoni P, Sant'Anna G. Neonatal COVID-19 little evidence and the need for more information. J Pediatr. 2020;96(3):269-72.
11. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from a infected mother to her newborn. JAMA. 2020 Mai;323(18):1846-8.
12. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Ligther J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. Am J Obstet Gynecology MFM. 2020 Mai;e100133.
13. Shah PS, Diambimba Y, Archarya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Mai;99(5):565-8.
14. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Abr;77(6):1-9.
15. Rasmussen AS, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020 Mai;222(5):415-26.
16. Yu Y, Chen P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neonates and children from China: a review. Front Pediatr. 2020 Mai;8:287.
17. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: a case report. J Infect Public Health. 2020 Mai;13(5):818-20.
18. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. Front Med. 2020 Abr;14(2):193-8.
19. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B, Zheng J, et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. J Clin Virol. 2020 Jun;127:e104356.
20. Muhidin S, Moghadam ZB, Vizheh M. Analysis of maternal coronavirus infections and neonates born to mothers with 2019-nCoV; a systematic review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e49.
21. Duran P, Berman A, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Leon RGP, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e54.